

Fibrilação Atrial - Novas Drogas Antiarrítmicas: Dofetilida, Ibutilida e Azimilida

Francisco C. C. DARRIEUX⁽¹⁾ Maurício I. SCANAVACCA⁽²⁾

Reblampa 78024-254

Darrieux F C C. Scanavacca M I. Fibrilação atrial – novas drogas antiarrítmicas: dofetilida, ibutilida e azimilida. Reblampa 1999; 12(4): 194-200.

RESUMO: O sucesso parcial do tratamento não-farmacológico da fibrilação atrial (ablação por catéter, cirurgia e desfibrilador atrial implantável), o excesso de mortalidade relacionado aos antiarrítmicos da classe I, assim como os efeitos colaterais indesejáveis das drogas tradicionais do grupo III (amiodarona e sotalol racêmico) tem motivado o desenvolvimento de novos fármacos antiarrítmicos. Recentemente, 3 novos agentes do grupo III (puros ou de 2ª geração), a dofetilida, a ibutilida e a azimilida foram aprovados para uso clínico e tem se mostrado promissores no tratamento da fibrilação e do flutter atriais, especialmente no que se refere à reversão do flutter atrial ao ritmo sinusal. Entretanto, este efeito antiarrítmico favorável, em parte, é contrabalançado pela incidência, não desprezível, de pró-arritmia, especialmente, *torsades de pointes*; tal fato se deve ao efeito bloqueador seletivo no componente rápido da corrente retificadora tardia do potássio, próprio dos antiarrítmicos de classe III puros, dofetilida e ibutilida. A azimilida, devido à sua ação bloqueadora não seletiva dos canais de potássio (componentes rápido e lento) apresenta menor potencial de pró-arritmia e desponta como o fármaco mais promissor no manuseio da fibrilação atrial. Estudos randomizados a longo prazo deverão fornecer maiores informações para o uso racional destas novas drogas.

DESCRITORES: fibrilação atrial, antiarrítmicos classe III puros, dofetilida, ibutilida, azimilida.

INTRODUÇÃO

Em virtude dos benefícios curativos da técnica de ablação com radiofrequência para o tratamento das taquicardias paroxísticas supraventriculares e dos avanços dos desfibriladores implantáveis na sobrevida dos pacientes com arritmias ventriculares potencialmente fatais, uma reorientação no uso das drogas antiarrítmicas vem sendo realizada. Entretanto, no tratamento da fibrilação atrial (FA), os procedimentos ablativos ainda não são tão bem sucedidos. A natureza heterogênea desta síndrome clínica explica em parte o sucesso parcial obtido com as medidas terapêuticas. A FA do

tipo focal tem sido demonstrada em um subgrupo específico de pacientes. Em outros, a FA pode envolver múltiplos substratos vulneráveis, como isquemia, hipóxia ou sobrecarga pressórica. Muitos pacientes com FA tornam-se refratários ao controle clínico após utilização de diferentes drogas antiarrítmicas. Também é frequente a situação em que somente drogas do grupo III, em especial a amiodarona, são eficazes, mas com efeitos colaterais indesejáveis (cardíacos e não-cardíacos) a longo prazo. Assim, pesquisas por novas drogas antiarrítmicas para a restauração e manutenção do ritmo sinusal (RS) vêm sendo realizadas.

(1) Médico Assistente da Unidade Clínica de Arritmias do InCor-HC.FMUSP.

(2) Médico Assistente da Unidade Clínica de Arritmias do InCor-HC.FMUSP.

Endereço para correspondência: Instituto do Coração. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira César. CEP: 05403-000 - SP - SP. Trabalho recebido em 09/1999 e publicado em 12/1999.

As drogas do grupo III tradicionais (amiodarona e sotalol racêmico) são denominadas de primeira geração. Já a dofetilida, a ibutilida e a azimilida são conhecidas como de segunda geração ou grupo III puras. Todas as drogas do grupo III exercem seus efeitos eletrofisiológicos no período refratário do potencial de ação, por meio do bloqueio dos canais de potássio, porém de diferentes modos.

A Tabela 1 compara as ações destes novos agentes nos canais individuais de potássio e os seus efeitos na duração do potencial de ação. Estas drogas são em geral bloqueadoras específicas da corrente de retificação tardia do potássio, em especial do seu componente rápido (I_{kr}) e/ou lento (I_{ks}). Já passaram pelos estudos pré-clínicos (*in vitro* e *in vivo*) e os estudos clínicos são, na sua grande maioria, de investigação e de observação. Os resultados dos estudos mais recentes viabilizaram sua aprovação para uso clínico.

Neste capítulo serão abordadas as características das novas drogas do grupo III para o tratamento da FA: a dofetilida, a ibutilida e a azimilida.

DOFETILIDA

A dofetilida tem um perfil específico de grupo III, bloqueando o componente rápido da corrente retificadora tardia do potássio de modo bifásico, com início mais rápido e final mais lento (dose-dependente)¹. O tempo de recuperação deste efeito também é lento, permitindo maior tempo de disponibilidade da droga (mais saturada) e independente da frequência de estimulação². Pode ser administrada tanto por via endovenosa como por via oral, podendo prolongar o intervalo QT e o QTc sem nenhum efeito no intervalo PR ou na duração do complexo QRS^{2,3}. Assim, a dofetilida não causa bloqueio AV, não possuindo, portanto, ação lentificadora da resposta ventricular nos casos de FA crônica.

TABELA 1
EFEITOS DAS DROGAS DO GRUPO III NOS CANAIS IÔNICOS ESPECÍFICOS E EFEITOS DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO POTENCIAL DE AÇÃO

Droga	Canal Iônico Afetado	Efeito uso-reverso
Dofetilida	I_{kr}	+++
Ibutilida	I_{n-s}	
	I_{ks} (inibe)	++
Azimilida	I_{kr}	
	I_{ks}	0/+

I_{kr} = Componente rápido de corrente retificadora tardia do potássio;

I_{ks} = Componente lento de corrente retificadora tardia do potássio;

I_{n-s} = Corrente de influxo lento do sódio;

+++ = Expressivo;

++ = Moderado;

+ = Pequeno;

0 = Ausente.

O principal estudo com a dofetilida foi realizado nos mesmos parâmetros utilizados no estudo SWORD⁴ com o d-sotalol, em pacientes após infarto do miocárdio (estudo DIAMOND)⁵. Porém, os resultados sobre a redução da mortalidade foram neutros, ao contrário do d-sotalol, que demonstrou resultados desapontadores, com aumento da mortalidade em relação ao grupo controle. Uma das razões que explica a redução de internações hospitalares por descompensação cardíaca no estudo DIAMOND, seria o fato dos pacientes com a dofetilida terem apresentado menos episódios de FA aguda. Este fato levou à conclusão de que esta droga possuía um potente efeito anti-fibrilatório sobre o átrio.

A maior parte dos estudos clínicos com a dofetilida se refere ao seu uso por via endovenosa, e se concentra na avaliação da sua eficácia na reversão da FA ou do flutter atrial (FtA). Mostrou-se pouco efetiva ou com efetividade comparável à das drogas tradicionais na reversão da FA (taxa de sucesso entre 28 a 53%)⁶⁻¹¹, mas os resultados foram melhores na reversão do FtA (de 50 até 80%)⁶⁻¹⁰, talvez devido à possível propriedade uso-reverso dependente da droga, tornando a droga mais eficaz em frequências atriais mais baixas, como ocorre no FtA.

Os ensaios clínicos do uso endovenoso da dofetilida na reversão da FA ao RS estão listados na tabela 2. Melhores resultados foram observados em pacientes com duração da FA menor que uma semana e naqueles com história de hipertensão arterial associada. Outro fator determinante da maior eficácia da droga foi a dose utilizada, sendo maior a taxa de conversão em protocolos de estudo cuja dose foi maximizada, isto é, acima de 6µg/kg¹². No entanto, o uso desta dose endovenosa acompanhou-se de sérios efeitos pró-arrítmicos, como *torsades de pointes*, em um número considerável de pacientes (entre 2 e 4%)^{6,7,9,11}. Deve-se ressaltar, porém, que este efeito indesejável não acarretou morte súbita em nenhum paciente. NØrgaard e col.⁷, estudando a taxa de reversão em 96 pacientes (79 com FA), ressaltaram que o efeito pró-arrítmico da dofetilida pôde ser previsto pela monitorização do intervalo QT. Em 8 pacientes (12%) foi necessária a interrupção da infusão, incluindo os 2 (3%) que apresentaram *torsades de pointes*. Todos os episódios de *torsades de pointes* ocorreram nos primeiros 45 minutos após o início da infusão e foram tratados com sulfato de magnésio endovenoso. Em nenhum destes pacientes houve conversão ao RS. Do mesmo modo que nos outros trabalhos, chama atenção o fato da pró-arritmia só ter ocorrido nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

A dofetilida por via endovenosa também já foi testada na reversão da FA e FtA agudos que ocorrem no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, com eficácia de 44%¹³. Porém, nesta casuística, o percentual de reversão

TABELA 2
DOFETILIDA PARA O TRATAMENTO DA FA E DO FLUTTER ATRIAL

Estudos	Número de Pacientes			Versus	Dose (µg/kg)	Taxa de Sucesso (%)	
	FA	FA + FL.AT.	FL.AT.			FA	FL.AT.
Green ⁶	158		32	Procainamida	8	28	50
Noorgard ⁷		96		Placebo	8	26	64
Falk ⁸	67		16	Placebo	4-8	31	54
Suttorp ⁹		195		Placebo	2,5-4-8	53	80
Biancomi ¹⁰		150		Placebo, Amiodarona	8	22	75
Sedwick ¹¹	16			---	8-12	25	

FA = Fibrilação Atrial; FL.AT. = Flutter Atrial

espontânea com o grupo placebo foi de 24%, não se podendo concluir, portanto, que a droga possua uma alta eficácia.

Existem poucos estudos relacionados ao seu uso por via oral a longo prazo, na prevenção de recorrências, em pacientes com FA paroxística. Singh e col.¹⁴ iniciaram em 1997, um estudo multicêntrico com a dofetilida por via oral com tal finalidade, porém, os resultados deste ensaio ainda não foram publicados.

A dofetilida é, geralmente, bem tolerada. Alguns efeitos colaterais relatados foram cefaléia, palpitações taquicárdicas (taquicardia sinusal) e câimbras, porém, com a mesma frequência que a observada no grupo placebo¹².

Em conclusão, a dofetilida tem se mostrado uma opção a mais no tratamento de reversão da FA e, especialmente nos casos de FtA. O uso de doses elevadas (maior que 6µg/kg) requer monitorização mais cautelosa, em especial do intervalo QT, em virtude do potencial efeito pró-arrítmico, cumprindo salientar que nem sempre é fácil a sua mensuração em casos de FA.

O conhecimento da eficácia desta droga por via oral na manutenção do RS, quando for estabelecido, poderá torná-la uma outra opção no arsenal terapêutico de controle da FA.

IBUTILIDA

O fumarato de ibutilida foi a primeira droga de segunda geração do grupo III a ser aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) para uso endovenoso. A ibutilida tem como característica singular o fato de ativar a corrente tardia de influxo do sódio (I_{Na-S})¹⁵. A ibutilida pode bloquear a I_{Kr} ¹⁶, porém de modo menos intenso do que a dofetilida. Também aumenta o período refratário atrial em qualquer frequência de estimulação¹⁷, sendo o efeito uso-reverso dependente menos expressivo do que com a dofetilida. Seu efeito em aumentar o intervalo QT é proporcional à dose administrada¹⁸.

A ibutilida é metabolizada no fígado, e 40% da droga é ligada às proteínas plasmáticas, com meia-vida de eliminação em torno de 6 horas¹⁹. É claramente superior ao placebo na conversão da FA e do FtA ao RS²⁰, especialmente nesta última arritmia. A dose efetiva situa-se entre 1 e 2 mg (ou 0,01 a 0,025mg/kg), e a taxa de sucesso depende da duração da arritmia, sendo mais eficaz quando a duração da FA for inferior a 30 dias. Trabalhos comparando-a com o sotalol²¹ e a procainamida^{22,23} endovenosos demonstraram que a ibutilida foi mais efetiva na reversão para RS. No entanto, esta maior eficácia se acompanhou de maior risco de efeitos pró-arrítmicos, a maioria deles ocorrendo nos primeiros 40 minutos da administração. Os estudos clínicos com a ibutilida demonstraram incidência geral de taquicardia ventricular polimórfica de 4,4%, sendo que em 1,7% dos casos foi necessária a cardioversão elétrica (CVE)²⁴.

Em recente trabalho de revisão²⁰ foi avaliada a eficácia da ibutilida na conversão das arritmias atriais, conforme descrito na tabela 3. Os resultados encorajadores, em especial no FtA, podem evitar a CVE.

Nos casos em que a CVE é necessária, a ibutilida também pode ser indicada. Oral e col.²⁵ relataram que o uso prévio da ibutilida endovenosa aumentou a eficácia da CVE na conversão ao RS. Foram estudados 100 pacientes com FA com duração média de 117 dias, randomizados para se submeterem à CVE com e sem tratamento prévio com a ibutilida, na dose de 1 a 2mg EV. A conversão ao RS ocorreu em 36 dos 50 (72%) pacientes sem tratamento prévio com a ibutilida e nos 50 pacientes com tratamento prévio (100% - $p < 0,001$), sendo que em 10 houve reversão apenas com a infusão de ibutilida. Nos 14 pacientes restantes, nos quais a CVE foi ineficaz, a ibutilida administrada posteriormente foi eficaz em reverter ao RS todos eles. Em 2 pacientes dos 64 (3%) que receberam a ibutilida, houve a ocorrência de *torsades de pointes*, sem evolução fatal; em ambos os casos a fração de ejeção do ventrículo esquerdo era menor ou igual a 20%. A quantidade total de energia requerida para a reversão ao RS foi menor no grupo tratado previamente com a ibutilida.

TABELA 3
EFICÁCIA DA IBUTILIDA ENDOVENOSA NA CONVERSÃO DA FA E DO FLUTTER ATRIAL²⁰

Estudos	Número de Pacientes	Versus	Tempo de Reversão ao Ritmo Sinusal (min.)	Taxa de Sucesso (%)	
				FA	FL.AT.
Ellenbogen	197	Placebo	60	40	53
Stambler	242	Placebo	90	35	54
Crijjins	308	Sotalol	60	44	70
Stambler	67	Procainamida	NR	42	47
Volgman	86	Procainamida	90	51	76

FA = Fibrilação Atrial; FL.AT. = Flutter Atrial; NR = não relatado

A ibutilida não é ativa por via oral²⁰ e, portanto, não é considerada uma droga de uso profilático para a manutenção do RS.

Em conclusão, a ibutilida, cuja apresentação é exclusivamente para uso por via endovenosa, é uma droga eficaz na reversão da FA e, em especial, do FtA. Como as demais drogas bloqueadoras da Ikr, ela exhibe a propriedade da dependência uso-reverso, o que a torna mais efetiva em arritmias com frequência atrial mais lenta. Nos casos de FA persistente com indicação de CVE, o tratamento prévio com esta droga se mostrou altamente eficaz na taxa de sucesso de reversão ao RS. Os efeitos pró-arrítmicos devem ser prevenidos pela monitorização constante nas primeiras horas de infusão da droga, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e fração de ejeção do ventrículo esquerdo muito reduzida (20% ou menos).²⁵ A possibilidade de se evitar CVE em pacientes com FtA e em alguns casos de FA persistente, tornam esta droga uma excelente opção para o tratamento dessas arritmias.

AZIMILIDA

Os efeitos pró-arrítmicos causados pelas drogas antiarrítmicas mais recentes, devido ao potente efeito bloqueador seletivo no componente rápido da corrente retificadora tardia do potássio (Ikr), têm estimulado novas pesquisas com objetivo de evitar a pró-arritmia. A azimilida, uma nova droga antiarrítmica sintética, também de segunda geração do grupo III, apresenta algumas peculiaridades. Tem ação bloqueadora não seletiva dos canais de potássio, tanto do componente rápido (Ikr) quanto do componente lento (Iks), reduzindo a possibilidade do efeito uso-reverso dependente²⁶⁻²⁹. Assim, sob condições de taquicardia e estimulação beta-adrenérgica, enquanto os bloqueadores convencionais da Ikr perdem a sua eficácia, a azimilida pode ser efetiva. Neste sentido, a droga guarda propriedades eletrofisiológicas semelhantes às da amiodarona, com baixo potencial de desenvolver *torsades de pointes*.

A azimilida prolonga o período refratário de modo dose-dependente, aumentando a duração do poten-

cial de ação, do intervalo QTc e o período refratário efetivo. A droga não afeta o intervalo PR, nem o QRS e não causa importantes efeitos hemodinâmicos.³⁰

A ultra-estrutura química da azimilida é comparável à das outras drogas bloqueadoras da Ikr, porém a droga não apresenta o radical metanosulfonamídico³¹ (Figura1).

A azimilida tem se mostrado muito eficaz (> 85%) na supressão de taquicardias supraventriculares, inclusive de FA, numa variedade de modelos caninos^{32,33}. No modelo experimental de Nattel e col.³² a azimilida por via endovenosa foi capaz de reverter a FA em 93% dos cães testados, enquanto que a dofetilida foi eficaz em 50% dos casos.

Os estudos com o uso endovenoso da droga em indivíduos voluntários e com FA estão ainda em fase de investigação clínica. Em 37 pacientes com FA ou FtA, a administração endovenosa da azimilida em infusão de 4mg/kg em 30 minutos até 8 mg/kg em 60 minutos não causou efeitos colaterais graves ou efeitos pró-arrítmicos.³⁰

A farmacocinética da azimilida é bastante previsível. A droga é totalmente absorvida por via oral, não sendo afetada pela alimentação. Pode ser tomada em dose única, não requerendo ajustes quanto à idade,

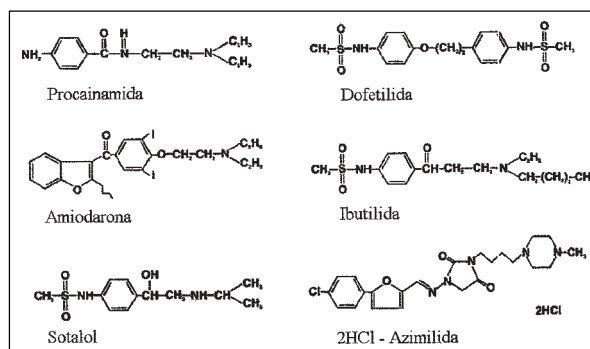


Figura 1 - Estrutura química dos novos antiarrítmicos do grupo III comparados com a procainamida, o sotalol e a amiodarona. Notar a ausência do radical metanosulfonamídico na fórmula estrutural da azimilida.

sexo, disfunção hepática ou renal, ou uso concomitante de digoxina ou warfarin. Logo, a azimilida parece ter um perfil antiarrítmico ideal em pacientes com FA aguda ou paroxística.

A apresentação oral vem sendo avaliada por meio de estudos iniciais em voluntários saudáveis^{30,34}. Com relação ao seu emprego por via oral na prevenção de recorrências das taquicardias supraventriculares (em especial da FA), o maior estudo ainda não concluído (ASAP - Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program). Este estudo está envolvendo cerca de 1.000 pacientes, randomizados a receber placebo ou azimilide por 180 a 270 dias após uma dose de impregnação de 3 dias. O planejamento é de 3 anos para as conclusões finais, mas já se incluiu 90% dos pacientes. Os resultados iniciais do estudo aberto ASAP³⁰ demonstraram uma baixa incidência de efeitos pró-arrítmicos, mesmo em pacientes com cardiopatia estrutural e uma baixa taxa de descontinuação da droga.

Como a azimilida atua preferencialmente em zonas isquêmicas^{35,36}, está sendo investigada na prevenção de morte súbita em pacientes com alto risco de arritmias fatais pós-IAM (estudo ALIVE - Azimilide postInfarction surVival Evaluation)³⁰.

Em conclusão, a azimilida se apresenta como a mais avançada medicação de segunda geração do grupo III e com menor potencial de pró-arritmias. Na FA tem sido apontada como uma grande opção na reversão e/ou na prevenção das recorrências. O perfil

de praticidade posológica por via oral, a ausência de efeitos tóxicos não-cardíacos a longo prazo, a farmacocinética simples e os resultados clínicos encorajadores, fazem com que seja considerada uma potencial opção de droga antiarrítmica.

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de novas drogas antiarrítmicas do grupo III têm demonstrado resultados estimulantes para o tratamento da FA e do FtA. Na reversão aguda destas arritmias, em especial do FtA, tais drogas podem acelerar a reversão ao RS, bem como evitar a CVE. Apesar dos resultados animadores, não se deve ignorar seu potencial efeito pró-arrítmico. Felizmente, os casos de *torsades de pointes* relatados foram todos revertidos com sulfato de magnésio e/ou CVE, sem ocorrência de óbitos.

Igualmente, estas novas drogas podem ser utilizadas no tratamento profilático da FA paroxística, sem os inconvenientes observados com o uso crônico da mais eficiente droga antiarrítmica disponível no momento, a amiodarona. A azimilida tem um papel de maior destaque, uma vez que se trata de um avanço na prevenção dos efeitos pró-arrítmicos observados com as drogas puras do grupo III.

Estudos a longo prazo deverão fornecer maiores informações para o uso racional da dofetilida, ibutilida e azimilida.

Reblampa 78024-254

Darrieux F C C. Scanavacca M I. Atrial fibrillation – new antiarrhythmic drugs: dofetilide, ibutilide and azimilide. Reblampa 1999; 12(4): 194-200.

ABSTRACT: The partial success of nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation (catheter ablation, surgery and the atrial implantable defibrillator), the increased mortality with class I antiarrhythmic drugs, and the intolerable side effects with first-generation class III agents (amiodarone and racemic sotalol) have led to the search for new compounds. Recently three newer class III drugs (second-generation or pure) dofetilide, ibutilide and azimilide were approved for clinical use and may hold promise for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter, especially in converting atrial flutter to sinus rhythm. However, this favorable antiarrhythmic effect is counterbalanced, in part, by the high incidence of severe proarrhythmias, such as *torsades de pointes*; this is due to the selective blockade of the rapid component of the delayed rectifier potassium current, characteristic of the pure class III drugs, dofetilide and ibutilide. Azimilide, which blocks both components of the delayed rectifier potassium current (rapid and slow) is associated with a lesser incidence of proarrhythmia and emerges as the most promising agent for the management of atrial fibrillation. Randomized long-term studies should give additional information regarding the rational use of these new drugs.

DESCRIPTORS: atrial fibrillation, pure class III antiarrhythmic drugs, dofetilide, ibutilide, azimilide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Tham T C K. Mac Lennan B A. Burke M T. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the class III antiarrhythmic agent dofetilide (UK-68,798) in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 507-12.
- 2 Carmeliet E. Use-dependent block of the delayed K⁺ current in rabbit ventricular myocytes. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7: 599-604.
- 3 Sedgwick M L. Rasmussen H S. Cobbe S M. Clinical and electrophysiologic effects of intravenous dofetilide (UK 68,798), a new class III antiarrhythmic drug, in patients with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 69: 513-7.
- 4 Waldo A L. Camm A J. Ruyter H et al. Effects of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular function after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
- 5 Danish Trial in Acute Myocardial Infarction on Dofetilide (DIAMOND): Preliminary results presented at the European Congress of Cardiology. Stockholm, Sweden, August 1997.
- 6 Green M S. Dorian P. Roy D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of intravenous dofetilide and procainamide in the acute conversion of atrial fibrillation/flutter. (Abstract) *Circulation* 1997; 96(Suppl): I-453.
- 7 Nfrgaard B L. Watchel C. Christensen P D. et al. Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 1999; 137: 1062-9.
- 8 Falk H. Polk A. Singh S. et al. For the Intravenous Dofetilide Investigators: Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 385-90.
- 9 Suttorp M J. Polak P E. van't Hof A. et al. Efficacy and safety of a new selective class III antiarrhythmic agent dofetilide in paroxysmal atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1992; 69: 417-9.
- 10 Bianconi L. Dinelli M. Pappalardo A. et al. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter (Abstract). *Circulation* 1995 (Suppl I); 92: I-774.
- 11 Sedwick M L. Lip G. Era A P. et al. Chemical cardioversion of atrial fibrillation with intravenous dofetilide. *Int J Cardiol* 1995; 49: 59-66.
- 12 Rasmussen H S. Allen M J. Blackburn G S. et al. Dofetilide, a novel antiarrhythmic agent. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 96-105.
- 13 Frost L. Mortensen P E. Tingleff J. et al. Efficacy and safety of dofetilide, a new class III antiarrhythmic agent, in acute termination of atrial fibrillation or flutter after coronary artery bypass surgery. Dofetilide Post-CABG Study Group. *Int J Cardiol* 1997; 58: 135-40.
- 14 Singh S N. Berk M R. Yellen L G et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in maintaining normal sinus rhythm in patients with atrial fibrillation/flutter: a multicenter study (Abstract). *Circulation* 1997; 96 (Suppl I) : I-383.
- 15 Lee K S. Ibutilide, a new compound with potent class III antiarrhythmic activity, activates a slow inward Na⁺ current in guinea pig ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 99-108.
- 16 Yang T. Snyders D J. Roden D M. Ibutilide: a methanesulfonanilide antiarrhythmic, is a potent blocker of the rapidly activating delayed rectifier K⁺ current (I_{Kr}) in AT-1 cells. *Circulation* 1995; 91: 1799-806.
- 17 Buchanan L V. Turcotte U M. Kabell G C. et al. Antiarrhythmic and electrophysiologic effects of ibutilide in a chronic canine model of atrial flutter. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22:10-4.
- 18 Ellenbogen K A. Stamber B S. Wood M A. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and flutter: A dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 130-6.
- 19 Naccarelli G V. Lee K S. Gibson J K. et al. Electrophysiology and pharmacology of ibutilide. *Am J Cardiol*. 1996; 78 (8A):12-6.
- 20 Capucci A. Villani G Q. Aschieri D. et al. Effects of class III drugs on atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9 :109-20.
- 21 Crijns H J G M. Golitsyn S R. Ruda M Y. et al. Superiority of ibutilide over dl-sotalol in termination of atrial fibrillation and flutter: Results of a multinational trial. (Abstract). *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl): 593.
- 22 Volgman A S. Stambler B S. Kappagoda C. et al. Comparison of intravenous ibutilide versus procainamide for the rapid termination of atrial fibrillation or flutter. (Abstract). *PACE* 1996; 19: 608.
- 23 Volgman A S. Carberry P A. Stambler B. et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1414-9.
- 24 Kowey P R. Vander Lugt J T. Luderer J R. Safety and risk/benefit analysis of ibutilide for acute conversion of atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol* 1996; 78(8A): 46- 52.
- 25 Oral H. Souza J J. Michaud G F. et al. Facilitating trans-thoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *NEJM* 1999; 340: 1849-54.
- 26 Lamorgese M. Kiriam M. Van Wagoner DR. Azimilide (NE10064) blocks outward K⁺ currents in human atrial and ventricular myocytes (Abstract). *Circulation* 1995; 92 (Suppl I): I-575.
- 27 Salata J J. Brooks R R. Pharmacology of azimilide dihydrochloride (NE 10064), a class III antiarrhythmic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1997; 15: 137-56.
- 28 Fermini B. Jurkiewicz N K. Jow B et al. Use-dependent effects of the class III antiarrhythmic agent NE 10064 (azimilide) on cardiac repolarization: block of delayed rectifier potassium and L-type calcium currents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 259-71.

- 29 Groh W J. Gibson K J. Maylie J G. Comparison of the rate-dependent properties of the class III antiarrhythmic agents azimilide (NE 10064) and E-4031: considerations on the mechanism of reverse rate-dependent action potential prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 529-36.
 - 30 Karam R. Marcello S. Brooks R R. et al. Azimilide dihydrochloride, a novel antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1998; 81: 40-6.
 - 31 Singh B N. Current antiarrhythmic drugs: an overview of mechanism of action and potential clinical utility. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 283-301.
 - 32 Nattel S. Liu L. St Gerges D. Effects of the novel antiarrhythmic agent azimilide on experimental atrial fibrillation and atrial electrophysiologic properties. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 627-35.
 - 33 Restivo M. Hegazy M. Caref E B. et al. Effects of azimilide dihydrochloride on circus movement atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 612-24.
 - 34 Corey A. Agnew J. Bryson P. et al. Effect of age and gender on azimilide pharmacokinetics after a single oral dose of azimilide dihydrochloride. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 946-53.
 - 35 McIntosh M A. Tanira M. Pacini D. et al. Comparison of the cardiac electrophysiologic effects of NE-10064 with sotalol and E-4031 and their modification by simulated ischaemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: 653-7.
 - 36 Restivo M. Yin H. Caref E B. et al. Selective post infarction reentrant ventricular tachyarrhythmias (Abstract) *Circulation* 1996; 94 (Suppl I): I-161.
-